Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Original paper Open Access

Rolul indicelui de prognostic nutritional în cancerul gastric după gastrectomie

Mihaela Andonic[1,2]*, V Scripcariu[2]
1. Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon", Iași
2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T Popa ", Iași

Abstract. The nutritional deficit resulting from prolonged hospitalisation is a traditional risk factor for post-surgery complications. The Prognostic Nutritional Index (PNI) is a simple and ready-to-use test that serves as a proxy for the individual nutritional state. Moreover, it is largely used to predict the long-term post-surgery survival prognostic. This study aims to evaluate the relationship between the PNI and the clinical-pathological particularities of patients diagnosed with gastric cancer who have undergone radical surgery intervention. Examining the prognostic role of the PNI in the immediate post-surgery evolution and the response to systemic remote therapy would help to identify the patients that necessitate a closer monitoring during pre-surgery stages, with the benefit of preventing immediate post-surgery complications. This - retrospective study spans over three years and focuses on 48 patients. The results show that a low PNI can be considered an independent risk factor associated with the negative prognosis in gastric cancer.

Keywords:Gastric cancer,PNI,prognostic factor

Introducere.

Cancerul gastric resprezintă o entitate tumorală deosebit de heterogenă bazată pe caracteristici genetice morfologice și moleculare distincte care prezintă corelații strânse cu statusul nutrițional,cu celulele din sângele periferic ce reflecta răspunsul inflamator și imunitar al pacienților la tumoră(micromediul inflamator) și sunt esențiale pentru a identifica răspunsului la tratament dar și rezultatele pe termen lung al acestuia (1,2).Gastrectomia pentru cancerul gastric poate afecta semnificativ starea nutrițională a pacienților prin reducerea sau absența totală a rezervorului gastric și duce la apariția unor sindroame postgastrectomie (3).În plus, disecția extinsă a ganglionilor limfatici perigastrici și anastomozele multiple expun pacienții la un risc relativ ridicat de complicații postoperatorii. Identificarea acelor factorilor de prognostic preciși și a unui sistem de scor eficient pentru a prezice timpul de supraviețuire al pacienților cu cancer gastric este imperativă pentru îmbunătățirea tratamentului, iar metodele de îmbunătățire a stării nutriționale a pacienților înaintea unor intervențiilor chirurgicale majore reprezintă un parametru important în scăderea incidenței riscului de morbiditate sau mortalitate postoperatorie

Indicele nutrițional prognostic (PNI), care este calculat utilizând nivelul de albumină din sange(reflectând starea nutrițională) și numărul de limfocite(reflectând statusul imunitar).Testarea lui este utilă pentru a indica starea nutrițională și imunologică legată de supraviețuire și prognostic în diferitele tipuri de tumorii (4).Inițial PNI a fost destinat aprecierii conditiilor nutritionale perioperatorii și

Corresponding author Mihaela Andonic *e-mail: doctormihaela@yahoo.com,
Received: April 5, 2024; **Accepted**: May 28, 2024; **Published:** June 30, 2024
Citation: Andronic Mihaela, Scripcariu V. Rolul indicelui de prognostic nutritional în cancerul gastric după gastrectomie Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024; 20(2): 137 - 143, [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2024.02.05
Copyright: © 2024 Andronic Mihaela et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

complicațiile postoperatorii ale pacienților cu cancer colorectal în Japonia,de către Ondera, dar în prezent este utilizat pe scară largă pentru aprecierea nutriției în anumite afecțiunile neoplazice (4).Valoarea PNI,definită pentru studiile asiaticeși preluată ulterior ca scară de raportare,este definit ca normal cu o valoare peste 50, cu valori între 45 și 50 considerată malnutriție ușoară, valorile între 40 și 45 ca malnutriție moderată până la severă, iar orice valoare mai mică decât 40 este considerată malnutriție gravă (5,6). Mai multe studii au raportat biomarkeri și indici preoperatori, cum ar fi albumina (7), numărul de trombocite, indicele de masă corporală (IMC), raportul neutrofile-limfocite(NLR)(8), și indicele nutrițional ca având rol prognostic (9). În timp ce toți acești biomarkeri sunt ușor de măsurat, neinvazivi și eficienți, este încă controversat care dintre ei reprezintă cel mai bun predictor al prognosticului cancerului gastric.

Prezentul articol se axează pe studierea semnificației predictive a PNI ca biomarker .Scopul îl reperezintă investigarea unei asocieri dintre PNI și caracteristicile clinicopatologice ale pacientilor cu cancer gastric. Un indice de prognostic de încredere ar putea ajuta la luarea unor decizii clinice cheie, cum ar fi momentul intervenției chirurgicale și abordarea corectă a terapiei sistemice. În ultimii ani, capacitatea testului PNI în special de a prezice atât morbiditatea, cât și rezultatele pe termen lung ale pacienților cu diverse afecţiuni maligne a fost recunoscută la nivel de comunitate medicală internațională.Totuși există puține studii detaliate ce au corelat PNI-ul cu rezultate pe termen scurt și lung în special pentru pacienții cu cancer gastric (9). În plus, o problemă majoră a acestor studii o reperezintă lipsa de uniformitate în valorile de cut-off pentru PNI modificând intervalele pentru supraviețuirea globală ce rămân extrem de controversate (9,10).

Material și metodă

Acesta este un studiu retrospectiv în care am analizat datele clinicopatologice a 48 de pacienți diagnosticați cu cancer gastric ce au beneficiat de tratament chirurgical în Clinica I Chirurgie a Spitalului Clinic de Urgență Sf. Spiridon pe o perioadă de 3 ani 2019- 2022. Chirurgi cu experiență au efectuat rezecție chirurgicală tip gastrectomie totală/subtotal cu limfadenectomie D2.Toți pacienții înrolați în studiu au avut confirmare bioptică prealabilă prin endoscopie digestivă superioară de adenocarcinom . Studiul nostru a respectat standardele impuse de Declarația de la Helsinki și Comitetul de etică al Spitalului Sf. Spiridon.Toți pacienții au furnizat consimțământul informat în scris.

Criterile de includere în studiu au fost:

- vârstă între 35–85 ani;
- adenocarcinom gastric confirmat prin histopatologie,evaluat și stadializat prin tomografie computerizată (CT)
- fară disfuncții majore a organelor ,cu teste normale pentru a tolera chimioterapie
- fără tulburări imunitare grave concomitente sau alte afecțuni maligne.

Analiza statistică

Comparațiile între grupuri au fost efectuate folosind testul Pearson.Analizele statistice au fost efectuate folosind software-ul IBM SPSS 22.0(IBM Corporation, Armonk,NY, SUA). Au fost luate în considerare valorile $P \leq 0,05$ semnificativ.

Variabila dependentă a studiului a fost indicele nutrițional prognostic,bazat pe criteriile elaborate de Eastern Cooperative Oncology Group, starea de nutriție a fost calculală preoperator intervenției chirurgicale. Albumina serică a fost analizată folosind prag standard(11).PNI a fost calculat după cum urmează: pacienți cu albumină serică(g/L) +5 x număr total de limfocite (10^9/L).

Rezultate

În lotul studiat PNI a variat între valoriile extreme de 27,2 și 86,7 ,cu o medie de 48,6 și pentru cerecetarea noastră punctul cut-off a fost de 39,71.În urma acestor rezultate am împartit loturile de lucru astfel:

- PNI crescut(PNI≥40),un numar total de 34 pacienți ce reprezintă un procent de 71%.
- PNI scazut(PNI≤40),un numar de 14 pacienți ce reperezintă un procent de 29%.

Am raportat cele 2 loturi la urmatoarele caracteristici clinicopatologice ale pacienților:varstă,sex,invazie ganglionară,stadiul TNM și gradul de diferențiere tumorală(bine/moderat/slab diferențiat).Deasemenea am studiat relația dintre valoarea PNI și apariția complicațiilor imediate(primele 30 de zile de la intervenția chirurgicală).
Se observă că lotul cu PNI scăzut este mult mai mic comparativ cu cel cu PNI crescut,deasemenea privind întregul lot obsevăm o diferență importantă legată de vârstă;pentru pacienții ≥65 ani PNI are o valoare de 45,8 comparativ cu grupa de vârstă ≤65 ani unde PNI este mai mare 48,6,însă fără corelație statistică semnificativă.

Prezența în postoperator a complicațiilor imediate nu a avut o corelație semnificativă,deși pe cele 2 loturi se identifică un procent egal de complicații postoperatorii(Fig.1). Deasemenea procentul pacienților din acest grup care au prezentat complicații imediate postoperator a fost de numai 11%(n=4).Pentru lotul cu PNI scăzut numarul de pacienți cu complicații postoperatorii sunt tot n=4 dar procentul raportat este însă semnificativ mai mare 28,5%.

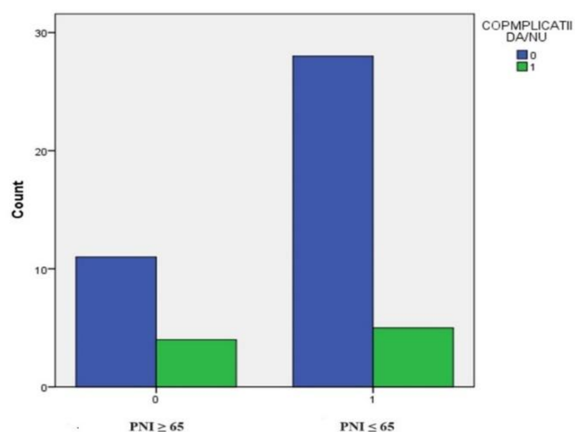


Figura 1.Corelații între cele 2 loturi și complicațiile postoperatorii

Pentru lotul cu PNI≥40 nu s-a identificat nici o corelație semnificativ statistic cu caracteristicile clinicopatologice a pacienților din acest grup,exceptând o relație semnificativă cu gradul de diferențiere histopatologică tumorală (Tabel I).

Tabel I. Corelații între PNI(lotul PNI≥40) și caracteristicile clinicopatologice ale pacienților

Variabile	N(34)	P valoare
VÂRSTĂ		P=.124
≤65 Ani	12	
≥65 Ani	22	
SEX		P=.141
Masculin	23	
Feminin	11	
STADIU TUMORAL		P=.101
1+2 T	18	
3+4 T	16	
INVAZIE LIMFATICĂ		P=.162
N0	0	
N1-3	34	
HISTOLOGIE		P<0.05
Bine Diferențiat	18	
Moderat Diferențiat	10	
Slab/Nediferențiat	6	

În contradicție pentru lotul PNI≤40 observăm o coreleție semnificativ statistică pentru indice cu stadiul tumoral și invazia ganglionară (Tabel II).

Tabel II. Corelații între PNI(lotul PNI≤40) și caracteristicile clinicopatologice ale pacienților

Variabile	N(14)	P valoare
VÂRSTĂ		P=.183
≤65 Ani	4	
≥65 Ani	10	
SEX		P=.481
Masculin	11	
Feminin	3	
STADIU TUMORAL		P<0.05
1+2 T	5	
3+4 T	9	
INVAZIE LIMFATICĂ		P<0.05
N0	6	
N1-3	8	
HISTOLOGIE		P=.320
Bine Diferențiat	4	
Moderat Diferențiat	6	
Slab/Nediferențiat	4	

Urmarirea în postoperator a pacienților s-a raportat la 36 de luni,avem 1 pacient care a decedat la 1 an de la intervenția chirurgicală,un numar de 2 pacienți la 2 ani și,respectiv la 3 ani distanță tot 2 pacienți(un procent total de 10%).

Discuții

Indicele nutrițional prognostic reprezintă o metodă de evaluare nutrițională obiectivă bazată pe nivelurile de albumină și numărul de limfocite.În mod obișnuit se poate aprecia și evalua susceptibilitatea la infecție prin evaluarea statusului malnutriției asociate cu aportul insuficient de proteine și evaluarea capacităților biologice de apărare a organismului folosind teste de determinare a proteinelor serice și a funcției imunologice.

Dovezile acumulate pană în prezent au indicat o relație strînsă între cancer și starea nutrițională,un numar mare de studii efectuate în ultimii ani au determinat drept PNI ca un factor important în prognosticul supraviețuirii la distanță (9).Cu toate acestea, motivele care stau la baza ipotezei prin care malnutriția preoperatorie se asociază cu o evoluție negativă rămâne încă neclar.S-au descris mai multe mecanisme care să explice această relație.

În primul rând, malnutriția afectează funcțiile imunologice, rezultând o creștere a riscului de infecții postoperatorii și diseminare secundară (12) În al doilea rând,malnutriția, ca status cronic sau subacut asociată afecțiunii neoplazice, combină diferite grade de subnutriție și activitate inflamatorie, care contribuie la modificarea compoziției corporale și diminuază capacitatea organismului de aparare (13,14). Nu în ultimul rând, malnutriția poate duce la diverse complicații postoperatorii, reducerea eficacității terapeutice a medicamentelor, și mai important, activarea răspunsului inflamator sistemic (15).

Cancerul gastric este o tumoară malignă cu importante implicații în digestie și nutriție, în afara semnelor de impreganre neoplazică. Este cu atât mai important să discutăm despre rolul factorilor nutriționali în progresul și tratamentul acestuia.O caracteristică importantă în lotul nostru o reprezintă valoarea de cut-off pentru PNI care nu se încadrează în cea descrisă de Onodera et al. în 1984 și care este folosită internațional în cele mai multe cercetarii științifice(4). Totuși plecând de la premiza că,PNI este un indicator individual în schimbare dinamică în micromediul cancerului, cercetarea PNI într-un tip de cancer specific, într-o populație specifică și într-o stare specifică este mai semnificativă pentru studiul nostru.Prin urmare,rezultatele acestui lot de studiu ar trebui în special raportate la caracteristicile pacienților est europeni.

Un parametru caracteristic studiului nostru l-a reprezentat un lot semnificativ mai

mare cu un PNI pozitiv de 71% mult peste media studiile deja existente (16).Deasemenea PNI nu a influențat morbiditatea postoperatorie,asa cum descrie și Sakurai et al.(17) în cercetarea lor.PNI scăzut preoperator a fost asociat clinic cu o mai mare incidența în stadiile tumorale avansate și cu status ganglionar N2/N3 ceea ce poate explica rolul nutriției și al statusului imunitar deficitar în procesele ce se reflectă în capacitatea de progresie tumorală.Dar o eroare în stadializarea tumorală la nivel de studiu nu poate fi exclusă atunci când raportăm rezultate diferite între studii care au aceeași bază de cercetare(caracteristici clinicopatologice) și loturi cu același numar de subiecți (15,18).Yurday et al. (19) care a folosit în studiul sau un punct cut-off pentru PNI de 40,5 apropiat de cel din studiul nostru a identificat deasemenea o corelație semnificativă cu stadiu tumoral,ceea ce ar îmbunatății prognosticul timpului de supraviețuire al pacienților.Specific pentru studiul nostru și fără corespondență în articolele studiate o reperezintă identificarea corelației semnificative în lotul de lucru cu PNI crescut.Astfel de corelații unice însă pot fi regăsite și în alte cercetări,dar pe alți parametrii;de exemplu,Liu X et al. (20) care au identificat o relație între statusul nutrițional și localizarea anatomică a tumorii.

Numeroase studii au investigat metode pentru prezicerea rezultatelor la pacienții cu cancer (21),cu toate acestea impactul rolului PNI privind prognosticul în cancerul gastric rămâne neclar, mai ales în trialurile ce efectuează analiza stratificată pe etape a acestuia(9,17). Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a determina dacă crește PNI prin intermediul unei nutriții hipercalorice preoperatorii îmbunătățește rezultatele la pacienții cu cancer gastric și PNI scăzut.Cu toate acestea, pacienții cu cancer gastric PNI scăzut pot avea un PNI mai mic și din cauza progresiei cancerului,o intervenție nutrițională ar putea promova progresia cancerului hrănind celulele canceroase. Dacă da, chimioterapie preoperatorie poate îmbunătăți prognosticul prin reducerea numărului de celule canceroase. În orice caz, sunt necesare cercetări suplimentare (22,23). Acest studiu are unele limitări. În primul rând, a fost un studiu de cohortă retrospectiv efectuat într-un un singur centru pe un lot mic de lucru,bineînteles în al 2-lea rând trebuie luată în considerare și valoarea variabilă a punctului de cut-off al PNI.

Concluzii

Existența unui numar redus de studii raportate la acest parametru în zona nostră, asociat cu un lot de lucru relativ limitat poate oferii totuși informații ce necesită integrare în loturi de lucru mai mari, cu redefinirea valorii limită pentru PNI în diferite tipuri de cancer și individualizat per pacienții. Asocierea dintre biomarkerii nutriționali și cancerul gastric poate reprezenta un domeniu de cercetare viitoare.

Declarația de conflict de interese

Autorii nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Studiul a respectat standardele impuse de Declarația de la Helsinki și Comitetul de etică al Spitalului Sf. Spiridon.Toți pacienții au furnizat consimțământul informat în scris.

Bibliografie

1. Galizia G, et al. Inflammatory and nutritional status is a predictor of long-term outcome in patients undergoing surgery for gastric cancer. Validation of the Naples prognostic score. *Ann. Ital. Chir*. 2019;**90**:404–416.
2. Kosuga T, Konishi T, Kubota T, Shoda K, Konishi H. Value of prognostic nutritional index as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2019;**39**(12):6843–6849. doi: 10.21873/anticanres.13901
3. Na JR, Suh YS, Kong SH, Lim JH, Ju DL, Yang HK, et al. A prospective observational study evaluating the change of nutritional status and the incidence of dumping syndrome after gastrectomy. J Clin Nutr. 2014;6:59–70.
4. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Stage IV V Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished

cancer patients. Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1984;85:1001―5. Japanese.

5. Abd-El-Gawad, W. M., Abou-Hashem, R. M., El Maraghy, M. O., & Amin, G. E. (2014). The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. *Clinical nutrition*, *33*(6), 1108-1116.
6. Yim, G. W., Eoh, K. J., Kim, S. W., Nam, E. J., & Kim, Y. T. (2016). Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Nutrition and cancer*, *68*(5), 772-779.
7. Liu BZ, Tao L, Chen YZ, et al. Preoperative body mass index, blood albumin and triglycerides predict survival for patients with gastric cancer. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157401
8. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010;13(3):170–176
9. Migita K, Takayama T, Saeki K, et al. The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage. Ann Surg Oncol. 2013;20:2647–54.
10. Kanda M, Fujii T, Kodera Y, Nagai S, Takeda S, Nakao A.Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. Br J Surg. 2011;98:268–74.
11. Nozoe T, Ninomiya M, Maeda T, Matsukuma A, Nakashima H, Ezaki T. Prognostic nutritional index: a tool to predict the biological aggressiveness of gastric carcinoma. Surg Today. 2010;40(5):440–443.
12. Xu J, Zhong Y, Jing D, Wu Z. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. World J Surg. 2006;30(7):1284–1289.
13. Soeters PB, Reijven PL, van Bokhorst-de van der Schueren MA, et al. A rational approach to nutritional assessment. Clin Nutr. 2008;27(5):706–716.
14. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancerassociated malnutrition. Eur J Oncol Nurs. 2005;9(Suppl 2):S51–S63.
15. Sun KY, Xu JB, Chen SL, et al. Novel immunological and nutritionalbased prognostic index for gastric cancer. World J Gastroenterol. 2015;21(19):5961–5971.
16. Aaldriks, A.A.; Maartense, E.; le Cessie, S.; Giltay, E.J.; Verlaan, H.A.; van der Geest, L.G.; Kloosterman-Boele, W.M.; Peters Dijkshoorn, M.T.; Blansjaar, B.A.; van Schaick, H.W.; et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years,treated with chemotherapy. Crit. Rev. Oncol. 2011, 79, 205–212.
17. Sakurai, K., Ohira, M., Tamura, T., Toyokawa, T., Amano, R., Kubo, N., ... & Hirakawa, K. (2016). Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer. *Annals of surgical oncology*, *23*, 525-533.
18. Xishan, Z., Ye, Z., Feiyan, M., Liang, X., & Shikai, W. (2020). The role of prognostic nutritional index for clinical outcomes of gastric cancer after total gastrectomy. *Scientific Reports*, *10*(1), 17373.
19. Yurday, O. et al. Low prognostic nutritional index predicts poor clinical outcomes in patients with stage IIIB non-small-cell lung Carci. Cancer Manag. Res. 12, 1959–1967 (2020).
20. Liu, X., Qiu, H., Kong, P., Zhou, Z., & Sun, X. (2017). Gastric cancer, nutritional status, and outcome. *OncoTargets and therapy*, 2107-2114.
21. Zheng R, Guo D, Dong Y, et al. Prognostic factors and prediction of survival for patients with brain

metastases of lung adenocarcinoma. J Nippon Med Sch. 2021;88(4):319—25

22. Park S, Lee S, Song J, et al. Prognostic significance of body mass index and prognostic nutritional index instage II/III gastric cancer. *Eur J Surg Oncol. 2020 Apr*;46(4Pt A):620—5.

Sasahara M, Kanda M, Ito S, et al. The preoperative prognostic nutritional index predicts short-term and long-term outcomes of patients with stage II/III gastric cancer:Analysis of a multi-institution adatse*t. Dig Surg. 2020;37(2):135*—44.